

公開特許公報

昭54-17130 J P.

51 Int. Cl.⁷
A 61 K 31 44識別記号
ABN
ABR
ABS
ABU
ACX52 日本分類
30 G 133.31
30 H 321
30 H 321.3
30 H 321.31
30 H 321.5
30 H 352庁内整理番号
6617-4C
6617-4C
6617-4C
6617-4C
6617-4C

43 公開 昭和54年(1979)2月8日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 8 頁)

54 循環器疾患治療剤

号 中外製薬株式会社総合研究
所内

21 特 願 昭52-80941

72 発 明 者 新藤実

22 出 願 昭54(1977)7月8日

東京都豊島区高田3丁目41番8
号 中外製薬株式会社総合研究
所内

73 発 明 者 永野洋幸

71 出 願 人 中外製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目41番8
号 中外製薬株式会社総合研究
所内

東京都北区浮間5丁目5番1号

同

松永功

73 代 理 人 安藤憲章

東京都豊島区高田3丁目41番8

明 細 書

1. 発明の名称

循環器疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

(1) N-ビリドヤシリゲン-3-アミノエタノール
塩酸エステルおよびその塩類を有効成分と
することを特徴とする循環器疾患治療剤。(2) 循環器の疾患が虚血性心疾患である特許請求の
範囲第1項記載の治療剤。(3) 循環器の疾患が虚血性心疾患である特許請求の
範囲第1項記載の治療剤。(4) 循環器の疾患が末梢循環不全症である特許請求の
範囲第1項記載の治療剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、虚血性心疾患であるN-ビリドヤシリ
ゲン-3-アミノエタノール塩酸エステルおよび
その塩類を有効成分とする循環器疾患治療剤に關
するもので、該化合物に対する特許公報、虚血
性心疾患治療剤および末梢血管拡張剤、例えば血
管拡張剤、末梢血管拡張剤、腎血管拡張剤等と

して用いられる。

現在、循環器疾患治療剤、特に虚血性心疾患の
治療に用いられる化合物として、バベリン、イソソル
バートシニレート、イトラミントシレート、ニ
トログリセリン、ジメチルアゼム、ベラパミール、
ニフェジピン等が用いられている。特に従来より
臨床的に最も適用されている医薬品は、ニト
ログリセリンであり、血管の強い拡張作用を有し
ており、その作用持続時間は短く、消化器
より吸収されないことから投与方法が制限される。
さらに、このものは末梢血管への拡張効果による
心拍出量減少あるいは心拍増速作用を有するた
り、該作用によって逆に悪化する場合がある。ま
た、冠動脈の増大化、冠動脈拡張、虚血、皮
膚紅腫などの副作用がよくみられる。これに対して本発明は、非常に強力な降圧作用
を有すると共に、より選択的な拡張作用、虚血減少
および腎血管増進作用を初めとして適量で拡張作
用を有し、投与および用量からの吸収がよく、作
用持続時間が長い。その上、虚血性であることから特

(c) 投与ポンプ用（ハードカプセル）

| | |
|--------------|-------------|
| 本薬剤（造粒剤） | 5 冊 |
| 乳 油 | 191 冊 |
| スチアリン酸マデネシウム | 4 冊 |
| | 200冊/1カプセル中 |

これらを加えてよく混合し、充満機で3号カプセルに重量200mg充満し、250冊のカプセル用とした。

(d) 投与用

| | |
|-------------|-----------|
| 本薬剤（造粒剤） | 25冊 |
| 乳 油 | 717.5冊 |
| トウモロコシでんぷん類 | 280 冊 |
| | 1000冊/1投中 |

これらを加えてよく混合し、混合したのを造粒機で直径1mmに造粒し投与用とした。

(e) 注射用

| | |
|----------|--------------|
| 本薬剤（造粒剤） | 0.5冊 |
| マンニトール | 5 冊 |
| | 5.05冊/1バイアル中 |

これらを加えてよく混合し、容器に充満し、

高圧により凝縮乾燥し密封して注射用とした。

これを使用時1冊の造粒剤を加え溶解して注射用として用いる。

実験例1

44Y系造粒マウス（5週齢）を用いて静脈内投与時の急性毒性を調べた。その結果、造粒剤および造粒剤のLD₅₀は造粒剤も500冊/鼠以上1000冊/鼠以下であった。

実験例2

ベントルビタール・ナトリウム30~40冊/鼠静脈内投与により麻痺した雄マウスを用い、パード入工時造粒剤による呼吸抑制で麻痺し、欠呼吸のような状態に促して各鼠の現象を調べた。1) 呼吸数 (CBP) —— 左頸動脈に挿入した下行収縮結節に電極電圧計のプローブを挿入した。

2) 頸動脈血流量 (CABP) —— 頸動脈に電極電圧計のプローブを挿入した。

3) 大動脈血流量 (OABP) —— 大動脈結節部に電極電圧計のプローブを挿入した。

4) 左心室収縮力 (LVF) —— 左心室壁に圧電計を挿入した。

5) 全身血圧 (SBP) —— 右大動脈にカテーテルを挿入し、圧トランスデューサーを接続した。

6) 心拍数 (HR) —— 血圧線路を trigger pulse としてホルジオタコメーターに送った。

7) 心電図 (ECU) —— 左心室壁の一点に両電極を挿入し、心拍と呼吸数とを記録した。

以上1)~7)の各鼠、一組の例について調製し、左腎動脈または左大動脈に電極電圧計のプローブを挿入して腎動脈血圧 (RBP) ならび大動脈血圧 (DBP) を同時に調べた。

まず、本薬剤の粉末を生理食塩水または蒸留水に溶解し、場合によっては0.5冊以内のストローに溶解して静脈内または腹腔内投与するか、あるいは皮下投与を行なった。

さき、対照薬剤としてアロキシルランジン、ニフェディピンおよびメトプロプラロンを同様に投与し、本薬剤との作用比較を試みた。

実験結果を以下に示す。

a) 全身血圧の変化

1) 静脈内投与

本薬剤0.5冊/鼠以上の静脈内投与により全身血圧は下降した。5冊/鼠以下の投与では1時間以内にもそのレベルに復すのみ、あるいは復す傾向を示したが、10冊/鼠以上の投与では少なくとも1時間以上下降を続けた。その結果を以下に示す。

1) 皮下投与

本薬剤10冊/鼠以上の皮下投与により全身血圧は投与後1~2分で下降し始め、15時間以上有意に下降を続けた。その結果を以下に示す。

1) 腹腔内投与

本薬剤10冊/鼠以上の腹腔内投与により全身血圧は投与後1~5分で下降し始め、少なくとも15時間以上下降を続けた。その結果を以下に示す。

以上の結果から、本薬剤は腸口投与によって腸

管から通やかば、かつ良好に吸収されて血液と示している。エトログリセリンは消化管から吸収されるので腸壁は舌下錠に融られ、またエフェエドリンは舌下錠では吸収されるので腸口期に融られる。その点、不溶解は庄封期はもちろん融口期（製剤、コブセル期、吸収期）、舌下錠と広膜を皮膚層で増えられる。

また、 $0.5 \sim 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲の静脈内投与で、不溶解の全身血圧に対する作用をプロスタグランジン E_2 、エトログリセリンおよびエフェエドリンと比較した。その結果を第4図に示す。不溶解の降圧作用は、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で有意に大きく、かつ持続時間が長い。

③血圧の変化

①静脈投与

不溶解 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与により拡張性血圧は増加し、収縮性血圧は減少する。平均血圧からすると当初一過性に増加し、次いで若干減少し、再び増加するいわゆる二相性増加を示し、エトログリセリン系の血圧増加パターン

を示した。一方、舌下投与および肺管内投与の場合は、静脈内投与の場合と異なり収縮性血圧の減少は投与後随時認められるので、平均血圧は長時間増加し続けた。その結果を第5図に示す。

②大動脈血圧

不溶解 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与により大動脈血圧は随時増加を示した。舌下投与および肺管内投与の場合には大動脈血圧は長時間増加し続けた。その結果を第6図に示す。

③肺動脈血圧

不溶解 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与により肺動脈血圧は一過性に増加したのみであった。舌下投与および肺管内投与の場合には肺動脈血圧は長時間増加し続け、その増加の割合は腎動脈、延髄、大動脈血圧の増加の割合より大きかった。その結果を第7図に示す。

④腎血圧

不溶解 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与により腎血圧は一過性に増加した。舌下投与および肺

管内投与の場合には腎血圧は長時間増加し続けた。その結果を第8図に示す。

⑤大動脈血圧

不溶解 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与により腎血圧は一過性に増加した。舌下投与および肺管内投与の場合には大動脈血圧は比較的長時間増加を示した。その増加の割合は、延髄、肺動脈、腎動脈血圧の増加の割合より小さかった。その結果を第9図に示す。

④心拍数の変化

不溶解 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与で心拍数は増加傾向を示したが、著明な血圧降下作用を示し、投与後も有意に増加しなかった。

舌下投与および肺管内投与の場合も心拍数は有意に増加しなかった。その結果を第10図に示す。

⑤心臓出力の変化

不溶解 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与により心臓出力は増加傾向を示したが、不溶解 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ までの舌下投与および肺管内投与では有意な変化はみ

とられなかった。その結果を第11図に示す。

⑥迷走神経の変化

不溶解 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以内の静脈内投与、 $5.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以内の舌下投与および肺管内投与ではP、Q、T波、S、T波に明らかな変化は認められなかった。

実験例3

実験例3と同様にしてセントラルピタル・ナトリウム麻酔した無痛鼠を用い、麻酔し、左腎神経と連絡させ、延髄ペラフィン内において放電電極を用い腎交感神経連心性臓の活動電位を測定した。不溶解 $1 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与では腎交感神経は有意の持続性興奮を示すなかった。

以上の結果から、不溶解は舌下および肺管から通やかば、かつ良好に吸収され、全身の血管拡張による末梢血圧の減少が生じるのであり、かつ強力な降圧作用を示す。また、降圧作用と共に、より著明な拡張性血圧、収縮性血圧および腎血圧を増加させる作用を示した。また、静性または活性の過剰力作用および交感神経作用を有せず、反射性

の交感神経興奮もあらわれた。しかも、本薬物は安定性がよく低毒性であることから特に不眠性喘息に、一過性血腫症や洞心症を併発した高血圧症、うつ血性心不全、洞心症、一過性血腫症などに對して効果を有する。

心臓の図表を説明

第1図は実験例2における本薬物を静脈内投与時の平均全身血圧の変化の時間的推移を示す図であり、第2図は実験例2における本薬物の舌下投与、第3図は実験例2における本薬物の静脈内投与時の平均全身血圧の変化を示す図であり、第4図は実験例2における本薬物、プロスタグランジン₁、ニトログリセリンおよびエフェデリンを静脈内投与時の全身血圧の変化を示す図であり、第5図は実験例2における本薬物を静脈内投与、舌下投与および静脈内投与時の心臓重量の変化を示す図であり、第6図は実験例2における本薬物を静脈内投与、舌下投与および静脈内投与時の大動脈血流量の変化を示す図であり、第7図は実験例2における本薬物を静脈内投与、舌下投与および静脈内投与時の心臓重量の変化を示す図である。

実験例2: 121305

び静脈内投与時の大動脈血流量の変化を示す図であり、第8図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および静脈内投与時の腎臓重量の変化を示す図であり、第9図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および静脈内投与時の大動脈血流量の変化を示す図であり、第10図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および静脈内投与時の心臓重量の変化を示す図であり、第11図は実験例2における静脈内投与、舌下投与および静脈内投与時の心臓重量の変化を示す図である。

代造人 安 藤 康 幸

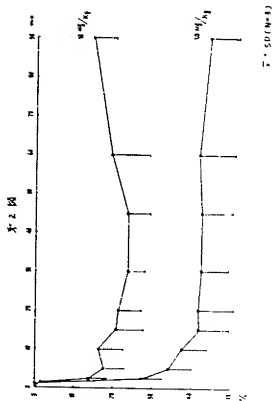
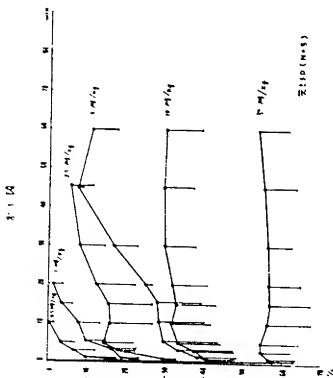


表 5 図

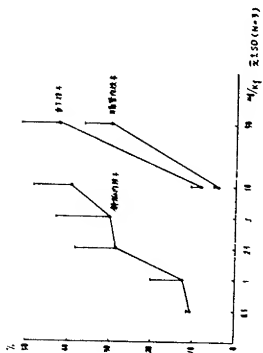


表 6 図

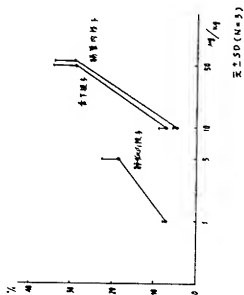


表 3 図

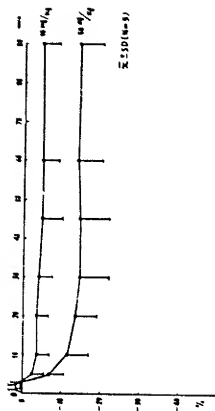


表 4 図

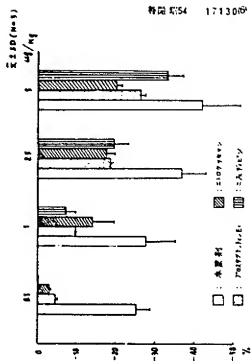


表 54 1713069

图 54-171307

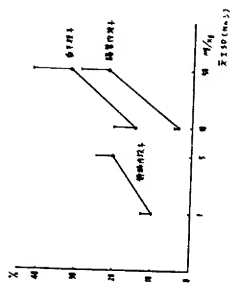


图 54

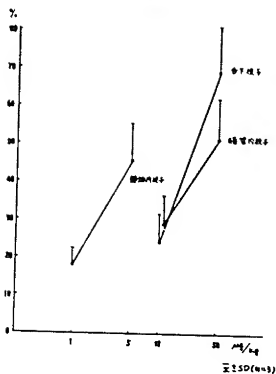


图 54

SSD (N=5)

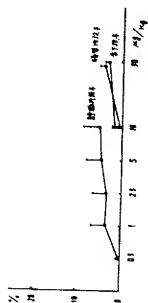


图 54

SSD (N=5)

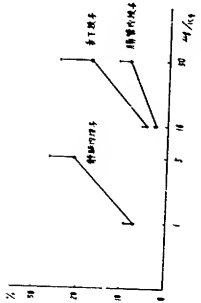


图 54

才11 図

